动物前注意加工模型的建立及评价:基于精神类疾病损伤

王盛 陈雅弘 王锦琰
(中国科学院心理健康重点实验室(中国科学院心理研究所)，北京 100101)
(中国科学院大学心理学系，北京 100049)

摘要 前注意加工（pre-attentive processing）是无需注意参与的，对刺激的早期、自动化的加工，而听觉失匹配负波（mismatch negativity，MMN）是研究前注意加工最常用的指标。很多精神疾病发现 MMN 损伤，但对 MMN 损伤的神经生物学机制了解甚少，动物模型具有成熟的神经生物学和药理学操作可以帮助理解 MMN 潜在机制。未来动物研究中应考虑到动物特性，结合人类和动物研究优势开展跨物种研究，以便更深入的了解前注意加工的微观和宏观表现。

关键词 啮齿类动物；前注意加工；失匹配负波；精神分裂症

1 前注意加工与失匹配负波

当环境输入的感觉信号突然发生细微变化，我们的大脑能够在无需主动注意的情况下自动探测到这些变化，这种对环境变化的自动探测机制被称为前注意加工（pre-attentive processing）。前注意加工是人类知觉和认知活动的基础，我们看似能够自动注意到环境中的新异或重要信息，正是由于前注意加工机制的引导(Molholm, Martinez, Ritter, Javitt, & Foxe, 2005)。

失匹配负波（mismatch negativity， MMN）是反应前注意加工水平的有效指标，它是大脑在有规律的环境刺激发生可觉察的变化时产生的一种脑电反应，在听觉(Näätänen, Paavilainen, Rinne, & Alho, 2007)、视觉(Kovarski et al., 2017)和躯体感觉(Akatsuka, Wasaka, Nakata, Kida, & Kakigi, 2007)上均可诱发。即使个体对环境刺激的变化缺乏主动注意，MMN 也能稳定地产生，例如在执行分心任务时

(Näätänen, Gaillard, & Mäntysalo, 1978)、处于入睡状态时(Atienza, Cantero, & Dominguez-Marin, 2002)、甚至昏迷和深度麻醉状态时(Morlet & Fischer, 2014)，MMN 均可稳定产生，这说明 MMN 的产生无需意识参与，而是反映了个体对环境变化的自动探测。

测量 MMN 最常用的范式是 oddball 范式(Tervaniemi, Schröger, & Näätänen, 1997)，该范式中包含两种类型的刺激，分别是出现次数稀少的非预期的偏差刺激和重复出现的标准刺激，其中偏差刺激会引发一个幅度比标准刺激更大的负波，用偏差刺激诱发的 ERP 波幅减去标准刺激诱发的 ERP 波幅，两者相减得到一个负波，即 MMN。MMN 出现在刺激开始后 100~250ms 内，可在额叶位置观察到最大的负波，而在颞叶处会发生极性的反转。(Näätänen & Alho, 1995; Näätänen & Michie, 1979；Sams, Paavilainen, Alho, & Näätänen, 1985)。目前认为产生 MMN 的两种可能机制，第一种是预测编码（predictive coding hypothesis）或偏差检测假说（deviance detection hypothesis）（在这篇文章中我们将使用“偏差检测”）(Marta I. Garrido, Kilner, Stephan, & Friston, 2009)，第二种为适应假说（adaptation hypothesis）(Jääskeläinen et al., 2004)。依据偏差检测假说，由于标准刺激不断呈现，大脑可以提取标准刺激的规则特征，形成一个记忆模板，并建立一个预测的模型。而偏差刺激的呈现，违反了预测模型，大脑便产生了反应不匹配信息的信号，这个信号体现在脑电波上，即 MMN(Friston, 2005; Garrido, Kilner, Stephan, & Friston, 2009; Wacongne, Changeux, & Dehaene, 2012; Wacongne, 2016)。相反，依据适应假设，MMN 没有反应更高层次的比较加工，而是反应了常见刺激（标准）和罕见刺激（偏差）属性在神经适应性上的差异(Jääskeläinen et al., 2004; May & Tiitinen, 2010)，由于个体对于偏差刺激的适应要远小于不断呈现的标准刺激导致的适应，那么这种在适应性的差异表现在脑电波上就是 MMN，其波幅表示早期感觉加工的能力，潜伏期表示对标准刺激和偏差刺激的区分时间(Picton, Alain, Otten, Ritter, & Achim, 2000)。

感知觉加工障碍和注意障碍是多种精神疾病的特征，越多的证据表明前注意加工缺陷可能是引发这些认知障碍的核心病理机制。例如，精神分裂症病人表现出工作记忆和注意力下降，MMN 研究表明精神分裂症患者的听觉感觉记忆受损，对重复出现的听觉刺激形成记忆印痕的能力发生了衰退(Umbricht & Krljesb, 2005)，这可能是精神分裂症患者工作记忆能力下降的深层原因；另一

方面，听觉感觉记忆缺陷意味着偏差检测能力的下降，从而可能导致选择性注意的缺陷。确实，许多证据表明精神分裂症患者的选择性注意缺陷与 MMN 损伤之间存在着关联性，因此越来越多的研究者提出精神分裂症患者的选择性注意缺陷源自于前注意加工的障碍而非主动注意分配能力的下降(Avissar et al., 2017)。此外在自闭症、抑郁症和创伤后应激障碍等疾病上也发现了 MMN 损伤(T.-C. Chen, Hsieh, Lin, Chan, & Cheng, 2020; Menning, Renz, Seifert, & Maercker, 2008; Sussman, Na, Salisbury, & Shafer, 2014)，这些研究表明了研究精神疾病中前注意加工缺陷的重要性以及对 MMN 潜在机制认识的必要性。

然而，精神疾病的人类 MMN 研究仍停留在宏观层面上，主要以全脑水平的脑成像研究和药物干预研究为主(Rissling et al., 2013; Rosburg & Kreitschmann-Andermahr, 2015)，其临床应用的价值受到一定限制，已有研究发现精神类疾病患者会有 MMN 损伤，但是无法明确对 MMN 损伤反映的脑功能异常在疾病中扮演的角色，甚至在不同疾病中 MMN 损伤与病情变化之间的关系也存在差异，此外一些研究发现 MMN 损伤可以提高预测高风险个体患病的概率，但是 MMN 损伤反映的核心病理机制却并不清楚(Gregory A Light & Näätänen, 2013)。如果要将 MMN 进行临床应用，我们必须更加深入地研究 MMN 缺陷的神经生物学机制，而这是无法通过人类研究实现的。为此，近年来研究者开始关注 MMN 的动物研究，在灵长类(Fishman & Steinschneider, 2012; Holliday, Gurnsey, Sweet, & Teichert, 2018) 、鸟类(Schall, Müller, Kärgel, & Güntürkün, 2015) 和啮齿类动物(Lauren Harms et al., 2014)上均发现了 MMN 存在，由于模式动物可以被大量的，快速的进行喂养，此外，对动物模型的药理学的操作十分成熟，也可进行一些侵入式的神经生物学操作，因此动物研究可以为 MMN 的神经生物学机制的探讨提供很多帮助。

基于此，本文拟对动物 MMN 模型的研究进行梳理。首先概括了人类研究现状及其局限性，然后介绍动物研究的发现以及对人类研究的启发，接着总结动物研究有待解决的问题以及可能的解决方案，最后就未来研究方向进行展望。

2 人类精神疾病与前注意加工缺陷的研究

MMN 的人类研究主要集中在精神类疾病，很多精神类疾病患者都发现了

前注意加工能力缺陷。目前临床上对精神类疾病的诊断十分复杂，缺乏客观的诊断指标，而 MMN 由于其无需个体注意就可测量，因此 MMN 被大量用于精神类疾病研究。很多研究发现，许多精神类疾病中出现了 MMN 受损(Gregory A Light & Näätänen, 2012.; Rissling et al., 2012, 2013)，特别在精神分裂症这一疾病中，与正常对照组相比，MMN 幅度有明显的减小（效应量 d=1.0，重测信度为 0.75）(G A Light & Swerdlow, 2015; Gregory A. Light et al., 2012)，Bodatsch 等人研究发现，MMN 对高危人群发展为精神分裂症的预测特异性为 71%，敏感性为 80%(Mitja Bodatsch et al., 2011)。但是目前关于 MMN 的临床应用还存在一些问题。首先，尚不清楚 MMN 损伤是否具有疾病特异性，能否作为鉴别不同精神疾病的诊断指标；第二，精神类疾病的发展存在渐进的过程，在不同类型的精神疾病中 MMN 的损伤是否与疾病病情变化一致。第三，MMN 损伤反映的究竟是疾病的遗传易感性，还是反映由遗传易感性个体发展为疾病的倾向。

首先，MMN 受损似乎并非是某种精神类疾病的特异性指标，有大量研究发现，精神分裂症患者会出现认知功能受损，包括前注意加工水平的下降，并发现其 MMN 幅度变小(Bodatsch, Brockhaus-Dumke, Klosterkötter, & Ruhrmann, 2015；Umbricht & Krljesb, 2005)。一项研究比较了阿尔兹海默症患者、双相障碍患者、精神分裂症患者与正常人的 MMN，结果表明，精神分裂症患者表现出明显的 MMN 波幅降低，而双相障碍患者和阿尔兹海默患者与正常人相比，MMN 并没有显著的差异(Baldeweg & Hirsch, 2015)。然而，也有元分析表明双相障碍 MMN 也有显著降低，只是效应弱于精神分裂症(Chitty, Lagopoulos, Lee, Hickie, & Hermens, 2013)，而在疼痛领域的研究中发现当被试处于急性疼痛时，MMN 有明显的降低(Fan et al., 2018)。这些疾病具有一些相似之处，例如均出现注意障碍，这表明 MMN 受损可能反映了这些疾病背后某些相似的病理机制，而非疾病本身。

其次，很多精神类疾病患者病情严重程度不同，精神类疾病的发展存在渐进的过程，而在不同疾病中 MMN 的损伤与疾病病情变化并不一致。早期的一些精神分裂症研究发现，在首发住院的精神分裂症患者中，MMN 受损与患者灰质体积减少相一致(Salisbury, Kuroki, Kasai, Shenton, & McCarley, 2007)，但在病发一两年后，MMN 损伤就不再随着病情的恶化而加重(Erickson, Ruffle, & Gold, 2016)。关于自闭症患者的元分析发现，患有自闭症症状的儿童与正常儿

童相比，非语音刺激的 MMN 波幅有显著的减小(Schwartz et al., 2018)，这种 MMN 波幅减小可能表明自闭症患者对自然环境中异常刺激探测能力的减弱,并未发现疾病病情与 MMN 损伤的关系(Vlaskamp et al., 2017)。Menning 等人对创伤后应激障碍（posttraumatic stress disorder，简称 PTSD）患者进行了研究，发现与没有经历过 PTSD 的个体相比，PTSD 患者的 MMN 波幅有显著的减小，且与 PTSD 患者症状的总得分有相关关系，这可能与 PTSD 症患者存在过度唤醒，失眠等症状导致前注意加工受损有关(Menning et al., 2008)。总的来说，MMN 损伤与疾病病情变化是否一致在不同疾病中是存在差异的，这也需要之后的研究多加关注。

第三，对精神分裂症的研究显示，MMN 损伤可能并非反映遗传易感性，而是能更加特异的预测临床高危个体是否会发病。Erickson 等人对精神分裂症人群的临床风险和疾病特异性进行元分析，结果发现 MMN 损伤与临床高危人群未来是否发病有着更强的关联性(Erickson et al., 2016)。临床高危人群只有大约三分之一会在 2.5 年的随访期内发展为真正的精神分裂症(Cannon et al., 2008; Fusar-Poli et al., 2012)，而 MMN 损伤能够更加特异地预测哪些高危个体会在未来患病(Perez et al., 2014)，这也表明 MMN 在预测精神分裂症发病上相较于依赖临床表现和遗传背景划分的临床风险更有预测力。有研究认为这可能与精神类疾病的谷氨酸能系统异常有关(Gunduz-Bruce et al., 2012)，但是目前对于 MMN 损伤预测遗传易感性个体发展为真正的疾病的确切机制却尚不明确。

要回答以上问题，就必须深入理解 MMN 受损的神经生物学机制。谷氨酸是大脑中最丰富的兴奋性神经递质，其稳态对正常的大脑功能至关重要，谷氨酸在突触间隙的快速和有效的调节也让个体可以进行准确的信息加工(Verkhratsky & Kirchhoff, 2007)。MMN 也被认为是反映谷氨酸能功能的指标，MMN 是由异常的刺激变化引起的脑电波，其大小反映了 N-甲基-D-天冬氨酸（N-methyl- D-aspartate，NMDA）受体的表达(Javitt, Steinschneider, Schroeder, & Arezzo, 1996)。人类研究发现，当给个体注射 NMDA 受体拮抗剂，MMN 幅度有明显下降(Heekeren et al., 2008; Umbricht, Vyssotki, Latanov, Nitsch, & Lipp, 2004)。此外，包括血清素、多巴胺、咖啡因和阿片受体在内的神经感受器药物对 MMN 却没有影响(Umbricht & Krljesb, 2005)，这些发现均表明 MMN 可能反映了 NMDA 受体功能的损伤。一系列证据表明，谷氨酸系统的变化可能在精神

疾病的演变中扮演重要角色，很多精神类疾病也发现谷氨酸系统的异常(Gunduz-Bruce et al., 2012)。因此，精神类疾病中谷氨酸能系统受损可能是MMN异常的原因。

综上所述，很多精神分裂症患者出现了MMN损伤，已经发现这可能是谷氨酸能系统紊乱所致，但MMN在临床应用也存在一些问题，例如尚不清楚MMN损伤是否是精神类疾病的特异性症状，是否反映了疾病背后的类似的病理机制，MMN损伤与疾病的病情变化的关系和能否预测疾病的遗传风险，此外，人类研究也存在一定的局限性，目前对精神类疾病患者MMN损伤的研究集中在宏观方面，更多的关注大脑整体变化（谷氨酸能系统异常），缺乏MMN的细胞层面的神经生理机制认识。其次，很多疾病为慢性病，临床上观察到MMN损伤，但是大多数患者经历过药物治疗，因此需要在动物上构建相应的疾病模型，并结合药理学研究，探索MMN损伤的可能治疗方法。

3 前注意加工缺陷的动物模型

要借助动物研究来理解MMN的神经生物学机制，一个重要前提是动物模型具有良好的转化效度，能够将动物研究的结论泛化到人类身上(Todd et al., 2013)。为此，研究者们进行了大量工作来验证MMN是否具有跨物种的同源性。在同源性的基础上，针对MMN临床应用和人类研究的局限性，动物研究可以通过神经元记录、构建疾病模型和药理学操作等手段，进一步澄清MMN的产生机制。

Gil-Da-Costa(Gil-Da-Costa, Stoner, Fung, & Albright, 2013)等人在恒河猴和人类上进行了MMN的比较研究，他们在猴子上采用了非侵入式脑电记录技术，其中猴子脑电记录电极数为定制的22个，电极的材料为Ag/AgCl电极，电极密度与分布情况也与人类类似（电极间距为1厘米），采用相同的电极和记录系统有利于更好的比较人类和猴子MMN的实验结果。实际实验时会固定猴子的头部和身体，用来测量动物的听觉MMN，使用源定位技术确定了MMN的发生源为额叶和颞叶。并在猴子上注射生理盐水和NMDA受体拮抗剂氯胺酮，以便在动物中分别模拟健康和精神分裂症病人状态，结果发现注射氯胺酮后，MMN

有明显的损伤，这一结果与精神分裂症患者和服用氯胺酮的正常人一样。此外，在动物上使用的侵入式的硬膜外事件相关电位记录，发现在鸟类(Schall et al., 2015)和啮齿类动物(Richard S. Ehrlichman, Maxwell, Majumdar, & Siegel, 2008; Tikhonravov et al., 2008)使用适量氯胺酮或 MK-801 后，出现了类似精神分裂症的认知障碍，例如任务执行速度变慢，精确度变慢和 MMN 减小， 这些结果表明人类和动物 MMN 在发生源和神经化学机制上具有跨物种的同源性。

基于此，MMN 的发生源和分子机制上的研究均表明，MMN 具有跨物种的一致性， MMN 的动物模型具有良好的转化效度(Lauren Harms, Michie, & Näätänen, 2016)，因此可以将动物研究的结论应用到人类上。针对 MMN 的临床应用存在的问题，动物研究可以结合疾病模型构建和转基因技术为问题解决提供一些启发。

人类研究已发现 MMN 损伤所反映的脑功能异常可能是导致多种精神疾病中认知缺陷的核心病理机制，而动物研究有助于揭示 MMN 损伤的认知神经机制，从而帮助我们理解精神疾病的病理过程，并为精神疾病生物标记物的研究提供理论基础。在使用 β 淀粉样蛋白构建的大鼠模型中，发现了听觉 MMN 波幅的减小和 theta 频段的降低，而 theta 频段与偏差刺激的加工有关(Kaser et al., 2013)，Gok 认为这可能是由于谷氨酸能系统受损所致(Kantar-Gok et al., 2017; Kantar Gok et al., 2018)。在精神分裂症动物模型研究中，给大鼠(I.-W. Chen, Helmchen, & Lutcke, 2015; Digavalli V. Sivarao et al., 2013; D V Sivarao et al., 2014; Tikhonravov et al., 2010; Dmitry Tikhonravov et al., 2008)和基因敲除的小鼠(Richard S Ehrlichman et al., 2009; Featherstone et al., 2015)注射 NMDA 受体拮抗剂均能诱发动物的精神分裂症样行为表现以及 MMN 受损。此外，在其它方式构建的精神分裂症动物模型中，例如社会隔离（social isolation，SI）和围产期暴露在表皮生长因子（epidermal growth factor，EGF）等建模方式均会引起动物的谷氨酸能系统异常以及 MMN 损伤。例如，Lousie 等人通过社会隔离的方式建立了精神分裂症大鼠模型，发现大鼠的感觉门控（sensory gating）异常和 MMN 受损，这与人类精神分裂症患者类似(Witten et al., 2014)，而 shao 等人研究发现慢性社会隔离可降低动物的谷氨酸水平(Shao et al., 2015)，这可能是导致 SI 大鼠 MMN 异常的原因之一。同样，围产期暴露于表皮生长因子也会导致 MMN 损伤。以往研究发现，围产期暴露于 EGF 环境可导致动物在成熟后出现

各种认知和行为异常，常用于精神分裂症动物模型的构建(Nawa, Sotoyama, Iwakura, Takei, & Namba, 2014)，Jodo 等人发现，当给新生大鼠不断注射 EGF 直至成年，与对照组相比，MMN 有明显损伤(Jodo et al., 2019)， Magazzini 认为这可能与 GABA 能神经元的功能性障碍有关(Magazzini et al., 2016)。

这些动物研究验证了精神类疾病 MMN 损伤与谷氨酸能系统异常有关，损伤的原因可能与 NMDA 受体不同亚型的激活与抑制有关。例如，MMN 幅度的减小与 NMDA 受体拮抗剂的类型和剂量都有关，更高剂量的 MK-801 会使偏差刺激产生的 ERP 有更大的衰减，导致 MMN 变小，而其他的 NMDA 受体拮抗剂对于 MMN 有更加复杂的影响，氯胺酮使 MMN 减小主要通过减小标准刺激产生的 ERP(Richard S. Ehrlichman et al., 2008; D V Sivarao et al., 2014)，而另一些 NMDA 受体拮抗剂会使偏差刺激诱发的 ERP 产生衰减，导致 MMN 的幅度减小。这些结果表明，MMN 的衰减机制十分复杂，NMDA 受体的激活或抑制会影响 MMN。精神分裂症动物模型研究还发现，以氯胺酮为代表的非选择性 NMDA 受体拮抗剂可以干预记忆形成，因此导致了标准刺激形成听觉记忆模板能力下降，而高选择性高剂量的 NMDA 受体拮抗剂 MK-801 则导致个体认知功能出现更严重的认知障碍，导致对新异刺激的识别能力下降(L. Harms et al., 2018)。这可能是因为 NMDA 受体具有复杂的分子结构和多个配体结合位点，通过亚型选择的方式调制受体的活动，致使 NMDA 受体具有调制突触传递、调节突触可塑性以及参与学习记忆等重要生理功能，这也提示临床研究中不应笼统的提及 NMDA 受体被抑制，而应具体到某一个亚型上，例如 Featherstone 等人在 NMDA 受体 NR1 亚单位基因(NR1)被杂合改变的小鼠上发现，小鼠出现了精神分裂样症状和 MMN 损伤，此外对异常听觉刺激的反应明显降低，这可能预示着 NR1 基因的对新异刺激的识别能力有关，这一结果与过量注射 MK-801 类似(Featherstone et al., 2015; L. Harms et al., 2018)。这也表明未来研究需要对 NMDA 受体不同亚型单位对 MMN 影响进行探索来以便为临床应用提供一些依据。

人类研究也发现在不同疾病中 MMN 损伤与疾病病情变化的关系存在差异，而动物研究可以结合有创手段，构建不同疾病、不同病情下的模型，来探索特定疾病下 MMN 损伤与病情变化的关系。例如，有研究发现慢性疼痛病人存在 MMN 损伤(Choi, Lim, Kim, Kim, & Chung, 2015)，而疼痛根据发生的时长分为

慢性疼痛和急性疼痛，慢性疼痛是从急性疼痛转化而来。动物可以构建慢性疼痛模型，测量慢性疼痛模型构建后不同时间的疼痛强度与 MMN 变化，了解急性疼痛向慢性疼痛转化中 MMN 的变化。也有研究发现，当给动物注射不同剂量的 MK-801，适量的 MK-801 可以增强 MMN，而随着 MK-801 剂量的增多，会导致 MMN 的损伤(L. Harms et al., 2018)，这一结果也可能为 MMN 损伤与病情变化之间关系提供一些思路。

在精神分裂症患者上发现 MMN 损伤可能并非反映遗传易感性，而动物研究结合转基因等操作，有利于揭示 MMN 损伤与遗传之间的确切关系，从而帮助我们理解 MMN 损伤预测遗传易感个体发展为真正的疾病的确切机制。小鼠具有成熟的遗传学操作（转基因技术）和较短的繁殖周期（2~3 月），可以构建出精神分裂症小鼠家系，来探索 MMN 损伤预测同一家系中不同个体发展为精神分裂个体的确切机制。例如有学者通过改变小鼠 NMDA 受体 NR1 基因来构建了小鼠精神分裂症模型，在此小鼠上也观察到 MMN 损伤(Featherstone et al., 2015)，未来研究中可以对此类小鼠进行繁育，观察子代中有精分症状和无精分症状小鼠的 MMN 表现，探索遗传易感性个体与 MMN 损伤的关系。

针对人类研究局限性，动物研究可以结合神经元记录技术，探索微观层面 MMN，并利用药理学操作，为 MMN 治疗提供一定依据。研究发现，刺激特异性适应(stimulus-specific adaptation, SSA)可能是 MMN 的神经基础，有学者利用多通道和局部场电位记录等技术来揭示 MMN 产生机制，当给动物呈现 oddball 任务时，发现啮齿类动物初级听觉皮层 (primary auditory cortex,A1)神经元的选择性反应减弱(Fishman & Steinschneider, 2012)，这与人类 MMN 类似，因此，也被认为是细胞层面的 MMN(Grimm, Escera, & Nelken, 2016)，SSA 命名虽然包含适应的意味，但是否仅仅反应了神经元层面的简单适应仍然不能确定。也有研究发现，与标准刺激不同，对 SSA 敏感的神经元群会对偏差刺激的呈现概率表现出类似 MMN 的敏感性(Ulanovsky, Las, Farkas, & Nelken, 2004; Ulanovsky, Las, & Nelken, 2003)，这表明 SSA 可能也与偏差检测有关。此外，近期发现，除了在发现下丘和听觉皮层发现 SSA，在听觉信号通路耳蜗核也发现了这一现象(Duque, Pais, & Malmierca, 2018)，这表明在听觉信息进入大脑的初始阶段就存在 SSA。Carbajal 等人发现皮层 SSA 和 MMN 的发生时间和位置相似，他们认为 SSA 和 MMN 是偏差检测下大脑的微观和宏观表现(Carbajal & Malmierca,

2018)，总的来说，这些证据表明 MMN 在微观层面的表现为 SSA。

动物研究可以结合药理学操作，为 MMN 的治疗提供一些依据。Javitt(Foxe, Ph, Silipo, Javitt, & Ph, 2010; Friedman, Sehatpour, Dias, Perrin, & Javitt, 2012; Javitt, Grochowski, Shelley, & Ritter, 1998)等人在食蟹猴上进行了一系列工作，发现了灵长类动物存在潜伏期更早的 MMN，在此基础上使用了 NMDA 受体拮抗剂和 GABA 受体拮抗剂，阐明 MMN 产生依赖于 NMDA 受体活性，随着 NMDA 受体的逐步抑制，MMN 反应也逐步削弱，但给猴子注射 GABA 受体拮抗剂后，MMN 幅度将会变大。此外，当使用 NMDA 受体激动剂甘氨酸则会使 MMN 反应衰退得到缓解。痕量胺（trace amine）被认为在突触传递的神经调节中起重要作用，有学者对痕量胺关联受体 5(trace amine-associated receptor 5，TAAR5)对大鼠 MMN 的影响进行了探究，发现当使用高剂量的时，MMN 有明显的增加(Aleksandrov et al., 2019)。在注射 β 淀粉样蛋白的大鼠模型中，发现了听觉 MMN 波幅的减小和 theta 频段的降低，这种降低一定程度上也可能反应了大脑皮层区域皮层连接性的降低和前注意加工能力的削弱，当使用具有氧化保护作用的迷迭香酸（rosmarinic acid, RA）后，发现 MMN 有明显的增加(Kantar-Gok et al., 2017; Kantar-Gok et al., 2018)。这些证据表明，NMDA 受体的激动剂、TAAR5 兴奋剂和具有氧化保护作用的 RA 等可能对 MMN 损伤有一定治疗作用。

综上所述，动物 MMN 模型具有良好的转化效度，从 MMN 发生源到分子机制上均验证了 MMN 具有跨物种的同源性。针对 MMN 的临床应用和研究局限性，动物研究可以结合神经元记录、构建相应疾病模型和药理学操作，研究发现了微观层面的 MMN，解决了 MMN 损伤并非是精神类疾病特有的认知损伤这一问题，也为 MMN 的临床应用提供帮助，此外发现了一些可能的治疗药物。

4 待解决问题及可行方案

动物和人类 MMN 研究都是通过相同范式诱发，均反映了个体大脑前注意加工水平，MMN 的人类研究已经十分成熟，但是动物研究中仍然存在一些问题。当前 MMN 的研究大都集中于精神类疾病，尤其在动物研究中，缺少其他类型的应用研究。仅有的动物研究中也缺少标准化的实验参数，而动物 MMN

的潜伏期一般比人类短，这在实验时也需注意。动物研究很难控制动物移动和注意的影响，最后在以往动物 MMN 的研究中仅仅关注听觉单一模态，缺乏对视、嗅和躯体感觉等不同模态下 MMN 的认识。针对这些存在的问题，也提出了相应的解决方法。

动物研究集中在 MMN 的机制探索，缺乏其他类型的应用研究。仅有的一些疾病研究中，动物 MMN 的研究大多数局限在精神类疾病中，其余疾病涉及极少。背后的原因可能是啮齿类动物 MMN 处于神经科学和心理学的交叉领域，MMN 属于一种脑电波，脑电是心理学领域所使用的重要工具，而传统心理学极少构建动物模型来探究心理现象背后的神经电生理机制，而在动物研究中，神经科学家往往不会关注脑电，反而对大脑的神经元核团的放电十分感兴趣。例如，依据动物 MMN 采集方式，可以将动物研究分为使用硬膜外事件相关电位记录和多通道在体记录（Spikes and LFPs）(Daly & Wolpaw, 2008)。以往动物研究大多采用多通道在体记录，该记录方式是对多个神经元的胞外放电信号以及相应的局部场电位记的活动信号进行记录，用来研究神经元核团的放电规律。早期使用多通道技术的动物 MMN 研究主要关注 A1 神经元的 SSA 现象，发现听觉皮层神经元产生了 SSA 可能是 MMN 产生的原因之一(Carbajal & Malmierca, 2018; Duque et al., 2018)。很多人类研究发现，饮酒的被试相对于安慰剂组 MMN 显著降低，而且 MMN 的降低只发生在额叶，而在颞叶皮层 MMN 并未改变，这提示了酒精抑制了额叶 MMN 的发生，虽然两个脑区都对 MMN 生成有贡献，但并未影响听皮层 MMN (Iiro P. Jääskeläinen, Pekkonen, Hirvonen, Sillanaukee, & Näätänen, 1996)。总之，额叶和颞叶同时参与了前注意加工，甚至一些前额叶损伤患者表现出颞叶听觉 MMN 幅度减弱(Alain, Woods, & Knight, 1998)。但是目前 MMN 动物研究极少关注额叶，例如大鼠的听觉 MMN 研究中(Ruusuvirta, Lipponen, Pellinen, Penttonen, & Astikainen, 2015)，往往采用多通道等技术来关注颞叶听觉皮层神经元核团放电变化。这类研究大多关注 MMN 对应感觉皮层。未来应加大对额叶区域的 MMN 机制的探索，并结合多种技术来探索动物老龄化、物质成瘾和温度等内外界环境变化对 MMN 的影响。

动物研究缺少标准化参数，实验前应采用合适范式探索参数。首先，应考虑不同物种声音敏感性差异，人类感受到的声音频率变化范围在 20~20000HZ，实际实验时采用的声音刺激参数为 1000HZ 左右较低频率的声音，而啮齿类动

物对于高频音更为敏感，因此实验时应考虑到物种间差异，不能直接套用参数，例如 Lee 等人在啮齿类动物上使用人类研究常用的低频声音作为刺激，并未发现 MMN(Lee et al., 2018)，也有研究表明在激光诱发疼痛的大鼠模型上发现激光发出的超声会在啮齿类动物上产生脑响应(Peng et al., 2018)，因此实验前应注意实验参数的选取，多特征范式(Risto Näätänen, Pakarinen, Rinne, & Takegata, 2004)为啮齿类动物前注意加工模型的构建和参数的探索提供了一个很好的思路，该范式中存在六种类型刺激，一种标准刺激（呈现概率 75%），五种偏差刺激（每种刺激呈现概率 5%），分别为频率（frequency）、响度（intensity）、方位（location）、持续时间（duration）和间隔（gap），这一范式优点在于之前只能获得一种 MMN 的时间里能同时获取五种不同声音特征引起的 MMN，不仅缩短了实验时间，而且提高了检测的敏感度，动物研究可以利用该范式来探索适合动物的实验参数，其次，动物研究使用的范式有所缺陷，很少使用平衡设计，导致研究结果不可靠。针对这些不足，今后的研究中应该选择适合动物的声音刺激，并且使用恰当的平衡实验来设计实验。之前的动物研究也较多关注时域信息，对频域特征的变化没有涉及，以后的研究应综合时域和频域特征同时考虑。

动物研究中 MMN 时间窗一般比人类更短，人类研究中 MMN 的时间窗在 100~250ms 内，而啮齿类动物 MMN 时间窗大多在 100ms 左右，而恒河猴为 48~120ms(Gil-Da-Costa et al., 2013)，猫为 30~70ms(Csépe, Karmos, & Molnár, 1987)，这些潜伏期要比人类更加提前，这有可能是采集方式差异导致动物记录电极更加接近发生源，或是动物大脑更小，所以反应速度更快。

在动物 MMN 研究中，应十分注意动物移动和注意对结果的影响。注意这一认知成分很难控制，关于注意的电生理研究，主要有 P300 和 MMN 两种指标。两者差异在于 P300 要求个体意识参与，完成相应注意任务，记录到的诱发电位为 P300，而记录 MMN 时，要求个体完成分心任务的同时呈现刺激，所记录得到的即 MMN。事实上，除在麻醉状态下外，实际实验时无法确认动物的注意状态，也很难单独操纵注意这个条件，但在清醒动物的研究中，会让动物在实验环境中适应 10-30 分钟，以减少移动造成的噪音。因此 MMN 相较于 P300，更适合在动物上研究。事实上，在犬类这种高级动物中可以通过口令训练来控制其注意，探讨在注意下 MMN 的变化。犬类具有很强的社会认知能力，

Howell 等人在犬上发现了听觉 MMN 的存在，其波幅与偏差刺激呈现概率成负相关，当偏差刺激呈现概率由 10%增至 50%时 MMN 完全消失，这与人类研究一致，MMN 可为理解这种大脑功能提供新途径(Howell, Conduit, Toukhsati, & Bennett, 2012)，特别在一些较为复杂的辨别任务中，可以通过长时间的口令训练控制注意这一因素，来考察注意对动物 MMN 的影响。

动物 MMN 研究局限在听觉 MMN 上，缺乏对其他模态下 MMN 机制探索。人类研究已经发现，视觉刺激的形状、颜色和面孔表情等偏差变化都能诱发视觉 MMN(Choudhury, Parascando, & Benasich, 2015)，灵长类动物存在十分发达的视觉系统，未来可以在灵长类动物上采用相同范式，探索视觉 MMN 的背后机制，甚至可以在视觉或听觉单一通道研究基础上，采用视听整合范式，视听整合是指呈现视觉和听觉信号的时间、空间大致接近，在视听觉整合环境下使用 oddball 范式诱发 MMN 可以得到视听整合 MMN(Matusz, Retsa, & Murray, 2016)。未来的动物研究中可以结合人类 MMN 研究中不同模态的成熟范式，来探索其他模态下 MMN 的神经化学机制，这也有利于了解一些感觉障碍患者会拥有更加发达的其他感觉背后的机制。

综上所述，MMN 的动物和人类研究均反映了个体对异常刺激的提前预测，基于以往研究，提出了 MMN 动物研究存在的问题，例如缺少应用研究、缺少标准化的实验参数、注意无法控制和局限在听觉研究等，并针对这些存在的问题提出了一些解决办法。

5 总结和展望

目前关于 MMN 的研究已有较大进展，人类听觉 MMN 及应用尤为突出，但是 MMN 的动物研究中多集中于人类疾病的动物模型，缺少对 MMN 的神经基础，个体发育等方面研究。动物模型由于药理学和侵入式的操作十分成熟，对于研究疾病背后的神经机制极为适合。MMN 反应个体前注意加工水平，在人类研究中极为广泛，但是在动物研究中却存在很多不足。

首先，目前对动物 MMN 的研究多集中在人类精神类疾病的动物模型上，对动物 MMN 的神经基础、个体发育和系统发生的研究相对较少。未来的研究可以从以下三个方面解决这一问题：第一，可以将动物模型与计算神经科学手

段结合，以进一步探索 MMN 的神经基础，例如 Wacongne 等人利用计算模型发现人类 MMN 来自皮层神经元对刺激的主动预测，支持了 MMN 的偏差检测假说，并在健康被试上进行了脑磁图实验验证(Wacongne et al., 2012)，但是对 MMN 在复杂环路上如何产生仍不清楚，未来可以利用计算模型对动物听觉皮层网络进行模拟，为我们理解复杂的皮层回路中 MMN 的产生机制提供帮助。第二，未来可在动物模型上进行长时间的记录探索个体发育不同阶段 MMN 的变化。人类研究发现老年人的 MMN 有明显的损伤(Cheng, Hsu, & Lin, 2013)，这提示 MMN 损伤可能与年龄有关，未来可以在动物模型上进行长时间的 MMN 记录，探索不同年龄阶段与 MMN 损伤之间的关系，为个体发育不同时期 MMN 的产生、衰退机制的理解提供依据。第三，利用系统发育分析来探索 MMN 相关基因在大脑不同区域的表达差异。人类和动物研究都已发现 MMN 与谷氨酸能系统异常有关(Todd et al., 2013; Catherine Wacongne, 2016)，有研究发现存在高亲和力的兴奋性氨基酸转运蛋白（excitatory amino acid transporters，EAATs）可以调节细胞外谷氨酸水平，Rico 等人对斑马鱼的谷氨酸转运蛋白相关基因进行了系统发育分析(Rico et al., 2010)，发现存在几个 EAAT 相关基因，这几个基因在斑马鱼的大脑不同区域表达也存在差异，这提示未来可以对不同物种间的谷氨酸相关受体基因进行系统发育分析，并结合实验研究，来考察谷氨酸能信号与 MMN 关系，以了解 MMN 相关基因在不同物种大脑不同区域的表达差异。

其次，以往研究集中在听觉 MMN 的研究，缺乏对视、听、嗅等不同模态下以及不同模态间相互作用时的认知，未来可以在动物模型上进行视觉 MMN 研究，或进行视听整合 MMN 研究，探索不同模态下 MMN 产生机制，并为感觉障碍患者的治疗寻找方案。人类研究发现存在不同模态的 MMN(Akatsuka et al., 2007; Kovarski et al., 2017)，未来可以构建视觉、嗅觉等不同模态的动物 MMN 模型，也可利用人类成熟的视听整合范式(Friedel, Bach, & Heinrich, 2020)，有学者利用视听整合范式对比了不同程度的阅读障碍儿童在字母（视）与语音（听）整合加工上的差异(Žarić et al., 2015)，发现视听整合条件下, 阅读能力的差异和视听功能神经整合的强弱有关，这提示我们在未来动物研究中可以开展跨模态 MMN 研究，探索感觉障碍患者感觉损伤背后的机制，为疾病患者的治疗提供依据。

最后，缺乏对 MMN 的特征、发生源以及大脑认知功能的联系的跨物种研

究，未来可以通过相同范式记录灵长类和啮齿类动物 MMN 和 SSA，来探索微观层面 MMN 与大脑认知功能的关系。Gil-Da-Costa 等人(Gil-Da-Costa et al., 2013)首先在恒河猴和人类上进行了跨物种研究，验证了 MMN 在神经化学机制和产生源上存在跨物种的一致性。但这一研究局限于大脑皮层整体，缺乏微观层面的神经机制认识，已有研究发现啮齿类动物 SSA 和人类 MMN 具有极大的相似性(Fishman & Steinschneider, 2012)，这提示我们可以从微观层面考察 MMN 与大脑认知行为功能之间的关系，未来研究中可以采用相同范式分别记录灵长类和啮齿类动物 MMN 和 SSA，为更好的理解 MMN 与认知行为的关系提供帮助。

综上所述，本文讨论了动物前注意加工与 MMN 的关系、精神类疾病 MMN 损伤的原因，以及在动物模型上的应用。此外，就目前动物 MMN 研究过少和研究不规范等问题提出了一些看法。这也为之后更深入研究疾病背后潜在的神经机制，开发出有效的神经标记物和发展 MMN 损伤的治疗手段提供了一种新的视角。

参考文献：

Akatsuka, K., Wasaka, T., Nakata, H., Kida, T., & Kakigi, R. (2007). The effect of stimulus probability on the somatosensory mismatch field. *Experimental Brain Research*, *181*(4), 607–614. https://doi.org/10.1007/s00221-007-0958-4

Alain, C., Woods, D. L., & Knight, R. T. (1998). A distributed cortical network for auditory sensory memory in humans. *Brain Research*, *812*(1–2), 23–37. https://doi.org/10.1016/S0006-8993(98)00851-8

Aleksandrov, A. A., Knyazeva, V. M., Volnova, A. B., Dmitrieva, E. S., Polyakova, N. V., & Gainetdinov, R. R. (2019). Trace Amine-Associated Receptor 1 Agonist Modulates Mismatch Negativity-Like Responses in Mice. *Frontiers in Pharmacology*, *10*(May)https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00470

Atienza, M., Cantero, J. L., & Dominguez-Marin, E. (2002).

Mismatch negativity (MMN): An objective measure of sensory memory and long-lasting memories during sleep. *International Journal of Psychophysiology, 46(3), 215–225*.https://doi.org/10.1016/S0167-8760(02)00113-7

Avissar, M., Xie, S., Vail, B., Lopez-Calderon, J., Wang, Y., & Javitt, D. C. (2017). Meta-analysis of mismatch negativity to simple versus complex deviants in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *191*, 25–34.https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.07.009

Baldeweg, T., & Hirsch, S. R. (2015). Mismatch negativity indexes illness-specific impairments of cortical plasticity in schizophrenia: A comparison with bipolar disorder and Alzheimer's disease. *International Journal of Psychophysiology*, *95*, 145–155. https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2014.03.008

Bodatsch, M, Brockhaus-Dumke, A., Klosterkötter, J., & Ruhrmann, S. (2015). Forecasting psychosis by event-related potentials - Systematic review and specific meta-analysis. *Biological Psychiatry*, *77*(11), 951–958. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.09.025

Bodatsch, Mitja, Ruhrmann, S., Wagner, M., Mller, R., Schultze-Lutter, F., Frommann, I., … Brockhaus-Dumke, A. (2011). Prediction of psychosis by mismatch negativity. *Biological Psychiatry*,*69*,959–966.https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.09.057

Cannon, T. D., Cadenhead, K., Cornblatt, B., Woods, S. W., Addington, J., Walker, E., … Heinssen, R. (2008). Prediction of psychosis in youth at high clinical risk: A multisite longitudinal study in North America. *Archives of General Psychiatry.*,*65(1)*,28-37.https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2007.3

Carbajal, G. V., & Malmierca, M. S. (2018). The neuronal basis of predictive coding along the auditory pathway: From the subcortical roots to cortical deviance detection. *Trends in Hearing*, *22*, 1-13.

https://doi.org/10.1177/2331216518784822
Cassidy, C. M., Balsam, P. D., Weinstein, J. J., Rosengard, R. J., Slifstein, M., Daw, N. D., … Horga, G. (2018). A perceptual inference mechanism for hallucinations linked to striatal dopamine. *Current Biology*, *28*(4), 503-514.e4. https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.12.059
Chen, I.-W., Helmchen, F., & Lutcke, H. (2015). Specific early and late oddball-evoked responses in excitatory and inhibitory neurons of mouse auditory cortex. *Journal of Neuroscience*.,*35*(36),12560-12573. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2240-15.2015
Chen, T.-C., Hsieh, M. H., Lin, Y.-T., Chan, P.-Y. S., & Cheng, C.-H. (2020). Mismatch negativity to different deviant changes in autism spectrum disorders: A meta-analysis. *Clinical Neurophysiology*, *131*(3), 766–777. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.10.031
Cheng, C. H., Hsu, W. Y., & Lin, Y. Y. (2013). Effects of physiological aging on mismatch negativity: A meta-analysis. *International Journal of Psychophysiology.,90*,165-171 https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2013.06.026
Chitty, K. M., Lagopoulos, J., Lee, R. S. C., Hickie, I. B., & Hermens, D. F. (2013). A systematic review and meta-analysis of proton magnetic resonance spectroscopy and mismatch negativity in bipolar disorder. *European Neuropsychopharmacology*, *23*(11)1348–1363. https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.07.007
Choi, W., Lim, M., Kim, J. S., Kim, D. J., & Chung, C. K. (2015). Impaired pre-attentive auditory processing in fibromyalgia: A mismatch negativity (MMN) study. *Clinical Neurophysiology,126*(7),1310-1318.https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.10.012
Choudhury, N. A., Parascando, J. A., & Benasich, A. A. (2015). Effects of presentation rate and attention on auditory discrimination: A comparison of long-latency auditory evoked potentials in school-aged children and adults. *PLoS ONE*, *10*(9), e0138160.

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138160
Csépe, V., Karmos, G., & Molnár, M. (1987). Evoked potential correlates of stimulus deviance during wakefulness and sleep in cat - animal model of mismatch negativity. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *66*(6), 571–578. https://doi.org/10.1016/0013-4694(87)90103-9
Daly, J. J., & Wolpaw, J. R. (2008). Brain-computer interfaces in neurological rehabilitation. *The Lancet Neurology*,*7*(11),1032-1043. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70223-0
Duque, D., Pais, R., & Malmierca, M. S. (2018). Stimulus-specific adaptation in the anesthetized mouse revealed by brainstem auditory evoked potentials. *Hearing Research*,*370*, 294-301https://doi.org/10.1016/j.heares.2018.08.011
Ehrlichman, R. S., Gandal, M. J., Maxwell, C. R., Lazarewicz, M. T., Finkel, L. H., Contreras, D., … Siegel, S. J. (2009). N-methyl-d-aspartic acid receptor antagonist-induced frequency oscillations in mice recreate pattern of electrophysiological deficits in schizophrenia. *Neuroscience*, *158*(2), 705–712. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.10.031
Ehrlichman, Richard S., Maxwell, C. R., Majumdar, S., & Siegel, S. J. (2008). Deviance-elicited changes in event-related potentials are attenuated by ketamine in mice. *Journal of Cognitive Neuroscience*，*20*(8), 1403–1414.https://doi.org/10.1162/jocn.2008.20097
Ehrlichman, Richard S, Luminais, S. N., White, S. L., Rudnick, N. D., Ma, N., Dow, H. C., … Siegel, S. J. (2009). Neuregulin 1 transgenic mice display reduced mismatch negativity, contextual fear conditioning and social interactions. *Brain Research*, *1294*, 116–127. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.07.065
Erickson, M. A., Ruffle, A., & Gold, J. M. (2016). A Meta-Analysis of Mismatch Negativity in Schizophrenia: From Clinical Risk to Disease Specificity and Progression.

Biological Psychiatry, *79*(12), 980–987. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.08.025

Fan, L., Sun, Y.-B., Sun, Z.-K., Wang, N., Luo, F., Yu, F., & Wang, J.-Y. (2018). Modulation of auditory sensory memory by chronic clinical pain and acute experimental pain: a mismatch negativity study. *Scientific Reports*, *8*(1), 15673. https://doi.org/10.1038/s41598-018-34099-y

Featherstone, R. E., Shin, R., Kogan, J. H., Liang, Y., Matsumoto, M., & Siegel, S. J. (2015). Mice with subtle reduction of NMDA NR1 receptor subunit expression have a selective decrease in mismatch negativity: Implications for schizophrenia prodromal population. *Neurobiology of Disease*, *73*, 289–295. https://doi.org/10.1016/j.nbd.2014.10.010

Fishman, Y. I., & Steinschneider, M. (2012). Searching for the mismatch negativity in primary auditory cortex of the awake monkey: Deviance detection or stimulus specific adaptation? *Journal of Neuroscience*, *32*(45), 15747–15758. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2835-12.2012

Leitman, D. I., Sehatpour, P., Higgins, B. A., Foxe, J. J., Silipo, G., & Javitt, D. C. (2010). Sensory deficits and distributed hierarchical dysfunction in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *167*(7), 818–827. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09030338

Friedel, E. B. N., Bach, M., & Heinrich, S. P. (2020). Attentional interactions between vision and hearing in event-related responses to crossmodal and conjunct oddballs. *Multisensory Research*, *33*(3), 251–275. https://doi.org/10.1163/22134808-20191329

Friedman, T., Sehatpour, P., Dias, E., Perrin, M., & Javitt, D. C. (2012). Differential relationships of mismatch negativity and visual P1 deficits to premorbid characteristics and functional outcome in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *71*(6), 521–529. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.10.037

Friston, K. (2005). A theory of cortical responses. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*,

360(1456), 815–836. https://doi.org/10.1098/rstb.2005.1622

Fusar-Poli, P., Bonoldi, I., Yung, A. R., Borgwardt, S., Kempton, M. J., Valmaggia, L., … McGuire, P. (2012). Predicting psychosis: Meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Archives of General Psychiatry*, *69*(3), 220–229. https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.1472

Garrido, M I, Kilner, J. M., Stephan, K. E., & Friston, K. J. (2009). The mismatch negativity: A review of underlying mechanisms. *Clinical Neurophysiology*, *120*(3), 453–463. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2008.11.029

Garrido, Marta I., Kilner, J. M., Stephan, K. E., & Friston, K. J. (2009). The mismatch negativity: A review of underlying mechanisms. *Clinical Neurophysiology*, *120*(3) , 453–463. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2008.11.029

Gil-Da-Costa, R., Stoner, G. R., Fung, R., & Albright, T. D. (2013). Nonhuman primate model of schizophrenia using a noninvasive EEG method. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *110*(38), 15425–15430. https://doi.org/10.1073/pnas.1312264110

Grimm, S., Escera, C., & Nelken, I. (2016). Early indices of deviance detection in humans and animal models. *Biological Psychology* , *116*, 23–27. https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2015.11.017

Gunduz-Bruce, H., Reinhart, R. M. G., Roach, B. J., Gueorguieva, R., Oliver, S., D'Souza, D. C., … Mathalon, D. H. (2012). Glutamatergic Modulation of Auditory Information Processing in the Human Brain. *Biological Psychiatry*, *71*(11), 969–977. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.09.031

Harms, L., Fulham, W. R., Todd, J., Meehan, C., Schall, U., Hodgson, D. M., & Michie, P. T. (2018). Late deviance detection in rats is reduced, while early deviance detection is augmented by the NMDA receptor antagonist MK-801. *Schizophrenia Research*, *191*, 43–50.

https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.03.042
Harms, Lauren, Fulham, W. R., Todd, J., Budd, T. W., Hunter, M., Meehan, C., … Michie, P. T. (2014). Mismatch negativity (MMN) in freely-moving rats with several experimental controls. *PLoS ONE*, *9*(10), e110892. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110892
Harms, Lauren, Michie, P. T., & Näätänen, R. (2016). Criteria for determining whether mismatch responses exist in animal models: Focus on rodents. *Biological Psychology*, *116*, 23–27. https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2015.07.006
Heekeren, K., Daumann, J., Neukirch, A., Stock, C., Kawohl, W., Norra, C., … Gouzoulis-Mayfrank, E. (2008). Mismatch negativity generation in the human 5HT2A agonist and NMDA antagonist model of psychosis. *Psychopharmacology* , *199*(1), 77–88. https://doi.org/10.1007/s00213-008-1129-4
Holliday, W. B., Gurnsey, K., Sweet, R. A., & Teichert, T. (2018). A putative electrophysiological biomarker of auditory sensory memory encoding is sensitive to pharmacological alterations of excitatory/inhibitory balance in male macaque monkeys. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, *43*(3), 182–193. https://doi.org/10.1503/jpn.170093
Howell, T. J., Conduit, R., Toukhsati, S., & Bennett, P. (2012). Auditory stimulus discrimination recorded in dogs, as indicated by mismatch negativity (MMN). *Behavioural Processes*, *89*(1), 8–13. https://doi.org/10.1016/j.beproc.2011.09.009
Jääskeläinen, I P, Ahveninen, J., Bonmassar, G., Dale, A. M., Ilmoniemi, R. J., Levänen, S., … Belliveau, J. W. (2004). Human posterior auditory cortex gates novel sounds to consciousness. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *101*(17), 6809–6814. https://doi.org/10.1073/pnas.0303760101
Jääskeläinen, Iiro P., Pekkonen, E., Hirvonen, J., Sillanaukee, P.,

& Näätänen, R. (1996). Mismatch negativity subcomponents and ethyl alcohol. *Biological Psychology*, *43*(1), 13–25. https://doi.org/10.1016/0301-0511(95)05174-0

Javitt, D. C., Grochowski, S., Shelley, A.-M., & Ritter, W. (1998). Impaired mismatch negativity (MMN) generation in schizophrenia as a function of stimulus deviance, probability, and interstimulus/interdeviant interval. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *108*(2), 143–153. https://doi.org/10.1016/S0168-5597(97)00073-7

Javitt, D. C., Steinschneider, M., Schroeder, C. E., & Arezzo, J. C. (1996). Role of cortical N-methyl-D-aspartate receptors in auditory sensory memory and mismatch negativity generation: Implications for schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *93*(21), 11962–11967. https://doi.org/10.1073/pnas.93.21.11962

Jodo, E., Inaba, H., Narihara, I., Sotoyama, H., Kitayama, E., Yabe, H., … Nawa, H. (2019). Neonatal exposure to an inflammatory cytokine, epidermal growth factor, results in the deficits of mismatch negativity in rats. *Scientific Reports*, *9*(1). https://doi.org/10.1038/s41598-019-43923-y

Kantar-Gok, D., Hidisoglu, E., Er, H., Acun, A. D., Olgar, Y., & Yargıcoglu, P. (2017). Changes of auditory event-related potentials in ovariectomized rats injected with D-galactose: Protective role of rosmarinic acid. *NeuroToxicology*, *62*, 64–74. https://doi.org/10.1016/j.neuro.2017.05.003

Kantar Gok, D., Hidisoglu, E., Ocak, G. A., Er, H., Acun, A. D., & Yargıcoglu, P. (2018). Protective role of rosmarinic acid on amyloid beta 42-induced echoic memory decline: Implication of oxidative stress and cholinergic impairment. *Neurochemistry International* , *118*, 1–13. https://doi.org/10.1016/j.neuint.2018.04.008

Kaser, M., Soltesz, F., Lawrence, P., Miller, S., Dodds, C., Croft, R., … Nathan, P. J. (2013). Oscillatory underpinnings of

mismatch negativity and their relationship with cognitive function in patients with schizophrenia. *PLoS ONE*, *8*(12). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083255
Kovarski, K., Latinus, M., Charpentier, J., Cléry, H., Roux, S., Houy-Durand, E., … Gomot, M. (2017). Facial expression related vMMN: Disentangling emotional from neutral change detection. *Frontiers in Human Neuroscience*. https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00018
Lee, M., Balla, A., Sershen, H., Sehatpour, P., Lakatos, P., & Javitt, D. C. (2018). Rodent mismatch negativity/theta neuro-oscillatory response as a translational neurophysiological biomarker for N-Methyl-D-Aspartate receptor-based new treatment development in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, *43*(3), 571–582. https://doi.org/10.1038/npp.2017.176
Leung, S., Croft, R. J., Baldeweg, T., & Nathan, P. J. (2007). Acute dopamine D1 and D2 receptor stimulation does not modulate mismatch negativity (MMN) in healthy human subjects. *Psychopharmacology*, *194*(4), 443–451. https://doi.org/10.1007/s00213-007-0865-1
Leung, S., Croft, R. J., Guille, V., Scholes, K., O'Neill, B. V., Phan, K. L., & Nathan, P. J. (2010). Acute dopamine and/or serotonin depletion does not modulate mismatch negativity (MMN) in healthy human participants. *Psychopharmacology*, *208*(2), 233–244. https://doi.org/10.1007/s00213-009-1723-0
Light, G A, & Swerdlow, N. R. (2015). Future clinical uses of neurophysiological biomarkers to predict and monitor treatment response for schizophrenia. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1344*(1), 105–119. https://doi.org/10.1111/nyas.12730
Light, Gregory A., Swerdlow, N. R., Rissling, A. J., Radant, A., Sugar, C. A., Sprock, J., … Braff, D. L. (2012). Characterization of neurophysiologic and neurocognitive biomarkers for use in genomic and clinical outcome studies of schizophrenia. *PLoS ONE*, *7*(7), e39434. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039434

Light, Gregory A, & Näätänen, R. (2013). Mismatch negativity is a breakthrough biomarker for understanding and treating psychotic disorders. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *110*(38), 15175–15176. https://doi.org/10.1073/pnas.1313287110

Magazzini, L., Muthukumaraswamy, S. D., Campbell, A. E., Hamandi, K., Lingford-Hughes, A., Myers, J. F. M., … Singh, K. D. (2016). Significant reductions in human visual gamma frequency by the gaba reuptake inhibitor tiagabine revealed by robust peak frequency estimation. *Human Brain Mapping*, *37*(11), 3882–3896. https://doi.org/10.1002/hbm.23283

Matusz, P. J., Retsa, C., & Murray, M. M. (2016). The context-contingent nature of cross-modal activations of the visual cortex. *NeuroImage*, *125*, 996–1004. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.11.016

May, P. J. C., & Tiitinen, H. (2010). Mismatch negativity (MMN), the deviance-elicited auditory deflection, explained. *Psychophysiology*, *47*(1), 66–122. https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2009.00856.x

Menning, H., Renz, A., Seifert, J., & Maercker, A. (2008). Reduced mismatch negativity in posttraumatic stress disorder: A compensatory mechanism for chronic hyperarousal? *International Journal of Psychophysiology*, *68*(1), 27–34. https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2007.12.003

Molholm, S., Martinez, A., Ritter, W., Javitt, D. C., & Foxe, J. J. (2005). The neural circuitry of pre-attentive auditory change-detection: An fMRI study of pitch and duration mismatch negativity generators. *Cerebral Cortex*, *15*(5), 545–551. https://doi.org/10.1093/cercor/bhh155

Morlet, D., & Fischer, C. (2014). MMN and novelty P3 in coma and other altered states of consciousness: A review. *Brain Topography* , *27*(4), 467–479. https://doi.org/10.1007/s10548-013-0335-5

Näätänen, R., Gaillard, A. W. K., & Mäntysalo, S. (1978). Early

selective-attention effect on evoked potential reinterpreted. *Acta Psychologica* , *42*(4), 313–329. https://doi.org/10.1016/0001-6918(78)90006-9

Näätänen, R., Paavilainen, P., Rinne, T., & Alho, K. (2007). The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing: A review. *Clinical Neurophysiology* , *118*(12), 2544–2590. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.04.026

Näätänen, Risto, & Michie, P. T. (1979). Early selective-attention effects on the evoked potential: A critical review and reinterpretation. *Biological Psychology*, *8*(2), 81–136. https://doi.org/10.1016/0301-0511(79)90053-X

Näätänen, Risto, Pakarinen, S., Rinne, T., & Takegata, R. (2004). The mismatch negativity (MMN): Towards the optimal paradigm. *Clinical Neurophysiology* , *115*(1), 140–144. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2003.04.001

Näauml;tänen, R., & Alho, K. (1995). Mismatch negativity-a unique measure of sensory processing in audition. *International Journal of Neuroscience* , *80*(1–4), 317–337. https://doi.org/10.3109/00207459508986107

Nawa, H., Sotoyama, H., Iwakura, Y., Takei, N., & Namba, H. (2014). Neuropathologic implication of peripheral neuregulin-1 and EGF signals in dopaminergic dysfunction and behavioral deficits relevant to schizophrenia: Their target cells and time window. *BioMed Research International*, *2014*, 1-12. https://doi.org/10.1155/2014/697935

Peng, W., Xia, X., Yi, M., Huang, G., Zhang, Z., Iannetti, G., & Hu, L. (2018). Brain oscillations reflecting pain-related behavior in freely moving rats. *Pain* , *159*(1), 106–118. https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001069

Perez, V. B., Woods, S. W., Roach, B. J., Ford, J. M., McGlashan, T. H., Srihari, V. H., & Mathalon, D. H. (2014). Automatic Auditory Processing Deficits in Schizophrenia and Clinical High-Risk Patients: Forecasting Psychosis Risk with Mismatch Negativity. *Biological Psychiatry*, *75*(6),

459–469. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.07.038

Picton, T. W., Alain, C., Otten, L., Ritter, W., & Achim, A. (2000). Mismatch negativity: Different water in the same river. *Audiology and Neuro-Otology.*, *5*(3–4), 111–139. https://doi.org/10.1159/000013875

Rico, E. P., de Oliveira, D. L., Rosemberg, D. B., Mussulini, B. H., Bonan, C. D., Dias, R. D., … Bogo, M. R. (2010). Expression and functional analysis of Na+-dependent glutamate transporters from zebrafish brain. *Brain Research Bulletin*, *81*(4–5), 517–523. https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2009.11.011

Rissling, A. J., Braff, D. L., Swerdlow, N. R., Hellemann, G., Rassovsky, Y., Sprock, J., … Light, G. A. (2012). Disentangling early sensory information processing deficits in schizophrenia. *Clinical Neurophysiology* , *123*(10), 1942–1949. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.02.079

Rissling, A. J., Park, S. H., Young, J. W., Rissling, M. B., Sugar, C. A., Sprock, J., … Light, G. A. (2013). Demand and modality of directed attention modulate “pre-attentive” sensory processes in schizophrenia patients and nonpsychiatric controls. *Schizophrenia Research*, *146*(1–3), 326–335.https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.01.035

Rosburg, T., & Kreitschmann-Andermahr, I. (2015). The effects of ketamine on the mismatch negativity (MMN) in humans- A meta-analysis. *Clinical Neurophysiology*, *127*(2), 1387–1394. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.10.062

Ruusuvirta, T., Lipponen, A., Pellinen, E.-K., Penttonen, M., & Astikainen, P. (2015). Auditory cortical and hippocampal local-field potentials to frequency deviant tones in urethane-anesthetized rats: An unexpected role of the sound frequencies themselves. *International Journal of Psychophysiology*, *96*(3), 134–140. https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2015.04.007

Salisbury, D. F., Kuroki, N., Kasai, K., Shenton, M. E., &

McCarley, R. W. (2007). Progressive and interrelated functional and structural evidence of post-onset brain reduction in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *64*(5), 521–529. https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.5.521
Sams, M., Paavilainen, P., Alho, K., & Näätänen, R. (1985). Auditory frequency discrimination and event-related potentials. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/ Evoked Potentials*, *62*(6), 437–448. https://doi.org/10.1016/0168-5597(85)90054-1
Schall, U., Müller, B. W., Kärgel, C., & Güntürkün, O. (2015). Electrophysiological mismatch response recorded in awake pigeons from the avian functional equivalent of the primary auditory cortex. *NeuroReport*, *26*(5), 239–244. https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000000323
Schwartz, S., Shinn-Cunningham, B., & Tager-Flusberg, H. (2018). Meta-analysis and systematic review of the literature characterizing auditory mismatch negativity in individuals with autism. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *87*(4), 106–117. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.01.008
Shao, Y., Yan, G., Xuan, Y., Peng, H., Huang, Q. J., Wu, R., & Xu, H. (2015). Chronic social isolation decreases glutamate and glutamine levels and induces oxidative stress in the rat hippocampus. *Behavioural Brain Research*, *282*, 201–208. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.01.005
Sivarao, Digavalli V., Mikhail, F., Ping, C., Healy, F. L., Lodge, N. J., & Robert, Z. (2013). MK-801 disrupts and nicotine augments 40 Hz auditory steady state responses in the auditory cortex of the urethane-anesthetized rat. *Neuropharmacology* , *73*, 1–9. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.05.006
Sivarao, D V, Chen, P., Yang, Y., Li, Y.-W., Pieschl, R., & Ahlijanian K., M. K. (2014). NR2B antagonist CP-101,606 abolishes pitch-mediated deviance detection in awake rats. *Frontiers in Psychiatry*, *5*(AUG). https://doi.org/10.3389/fpsyt.2014.00096

Sussman, E. S., Na, R., Salisbury, D., & Shafer, V. L. (2014). Mismatch Negativity (MMN) as an Index of Cognitive Dysfunction. *Brain Topography*, *27*(4), 451–466. https://doi.org/10.1007/s10548-014-0374-6

Tervaniemi, M., Schröger, E., & Näätänen, R. (1997). Pre-attentive processing of spectrally complex sounds with asynchronous onsets: An event-related potential study with human subjects. *Neuroscience Letters* , *227*(3), 197–200.https://doi.org/10.1016/S0304-3940(97)00346-7

Tikhonravov, D, Neuvonen, T., Pertovaara, A., Savioja, K., Ruusuvirta, T., Näätänen, R., & Carlson, S. (2008). Effects of an NMDA-receptor antagonist MK-801 on an MMN-like response recorded in anesthetized rats. *Brain Research*, *1203*, 97–102. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.02.006

Tikhonravov, D, Neuvonen, T., Pertovaara, A., Savioja, K., Ruusuvirta, T., Näätänen, R., & Carlson, S. (2010). Dose-related effects of memantine on a mismatch negativity-like response in anesthetized rats. *Neuroscience*, *167*(4), 1175–1182. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.03.014

Tikhonravov, Dmitry, Neuvonen, T., Pertovaara, A., Savioja, K., Ruusuvirta, T., Näätänen, R., & Carlson, S. (2008). Effects of an NMDA-receptor antagonist MK-801 on an MMN-like response recorded in anesthetized rats. *Brain Research*, *1203*, 97–102. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.02.006

Todd, J., Harms, L., Schall, U., & Michie, P. T. (2013). Mismatch Negativity: Translating the Potential. *Frontiers in Psychiatry*, *4*(DEC). https://doi.org/10.3389/fpsyt.2013.00171

Ulanovsky, N., Las, L., Farkas, D., & Nelken, I. (2004). Multiple time scales of adaptation in auditory cortex neurons. *Journal of Neuroscience*, *24*(46), 10440–10453. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1905-04.2004

Ulanovsky, N., Las, L., & Nelken, I. (2003). Processing of low-probability sounds by cortical neurons. *Nature*

Neuroscience, *6*(4), 391–398. https://doi.org/10.1038/nn1032

Umbricht, D., & Krljesb, S. (2005). Mismatch negativity in schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophrenia Research*, *76*(1), 1–23. https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.12.002

Umbricht, D., Vyssotki, D., Latanov, A., Nitsch, R., & Lipp, H.-P. (2004). Deviance-related electrophysiological activity in mice: is there mismatch negativity in mice? *Clinical Neurophysiology*, *116*(2), 353–363. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.08.015

Verkhratsky, A., & Kirchhoff, F. (2007). NMDA receptors in glia. *Neuroscientist*, *13*(1), 28–37. https://doi.org/10.1177/1073858406294270

Vlaskamp, C., Oranje, B., Madsen, G. F., Møllegaard Jepsen, J. R., Durston, S., Cantio, C., … Bilenberg, N. (2017). Auditory processing in autism spectrum disorder: Mismatch negativity deficits. *Autism Research*, *10*(11), 1857–1865. https://doi.org/10.1002/aur.1821

Wacongne, C, Changeux, J.-P., & Dehaene, S. (2012). A neuronal model of predictive coding accounting for the mismatch negativity. *Journal of Neuroscience*, *32*(11), 3665–3678. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5003-11.2012

Wacongne, Catherine. (2016). A predictive coding account of MMN reduction in schizophrenia. *Biological Psychology*, *116*, 68–74. https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2015.10.011

Witten, L., Oranje, B., Mørk, A., Steiniger-Brach, B., Glenthøj, B. Y., & Bastlund, J. F. (2014). Auditory sensory processing deficits in sensory gating and mismatch negativity-like responses in the social isolation rat model of schizophrenia. *Behavioural Brain Research*, *266*, 85–93. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.02.048

Žarić, G., González, G. F., Tijms, J., van der Molen, M. W., Blomert, L., & Bonte, M. (2015). Crossmodal deficit in dyslexic children: Practice affects the neural timing of letter-

speech sound integration. *Frontiers in Human Neuroscience*, *9*(JUNE). https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00369

Establishment and evaluation of animal pre-attentive processing models: Based on the MMN injury in mental disorders

WANG Sheng; CHEN Yahong; WANG Jinyan
(*CAS Key Laboratory of Mental Health, Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing* 100101, *China*)
(*Department of Psychology, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing* 100049, *China*)

Abstract: Pre-attentive processing refers to the early and automatic cognitive processes which are independent of consciousness and do not demand attention. Auditory mismatch negativity (MMN) is the most commonly used indicator of pre-attentive processing. MMN deficits have been found in a various of mental disorders, but little is known about the neurobiological mechanisms of MMN deficits. Combined with highly developed neurobiological and pharmacological techniques, animal models can provide valuable insights into the underlying mechanisms of MMN. Future animal studies of MMN should give more thoughts to the biological characteristics of different species and compare MMN across species in combination with human and animal research advantages. Hopefully, this comparative approach will lead to a better understanding of pre-attentive processing at both the macro and the micro levels.

Keyword: rodent; pre-attentive processing; MMN; schizophrenia;